



СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ РЕСПУБЛИК

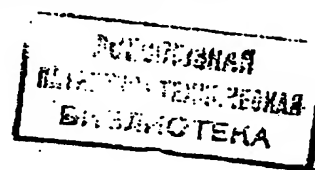
ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО СССР (ГОСПАТЕНТ СССР)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

К АВТОРСКОМУ СВИДЕТЕЛЬСТВУ

(19) SU (11) 1383752 A1

(51) 5 C 07 D 495/04, A 61 K 31/505



1

(21) 4129631/04

(22) 25.08.86

(46) 30.11.93 Бюл. № 43-44

(71) Всесоюзный научно-исследовательский хими-
ко-фармацевтический институт им.Серго Орджони-
кидзе

(72) Каплина Н.В.; Шведов В.И.; Филитис П.Н.

(54) 4-ХЛОР-5- НИТРО-6- МЕТИЛТИЕНО
[2,3-*d*]ПИРИМИДИН, ОБЛАДАЮЩИЙ ПРО-
ТИВОТУБЕРКУЛЕЗНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

(57) Изобретение касается производных пириими-
на, в частности 4-хлор-5-нитро-6-метилтиено
[2,3-*d*] пириимида (ПМ), который обладает проти-
вотуберкулезной активностью и может быть ис-
пользовано в медицине. Цель - создание более

2

активных и менее токсичных веществ указанного
класса. Синтез ПМ ведут из 6-метил-3,4-дегид-
ротиено[2,3-*d*]пириимида-4-она и нитрующей
смеси при соотношении HNO_3 и H_2SO_4 12 : 10 при
температуре не выше 5°C. Затем нитропродукт
обрабатывают POCl_3 в присутствии диметилформа-
мида в среде дихлорэтана. Выход 70%; т.пл. 84 -
85°C; брутто ф-ла $\text{C}_7\text{H}_4\text{ClNO}_2$, противотуберку-
лезная активность против $\text{H}_3\text{R}_{37}\text{Y}$ 0,55 мкг/мл, против
Mavium 1,53 мкг/мл, против Mfortutum 500 мкг/мл
(указана максимально переносимая концентрация,
МПК). Известный стрептомицин имеет МПК = 1 - 2
мкг/мл против H_{37}R_V

(19) SU

(11) 1383752 A1

Изобретение относится к новому производному тиено[2,3-d]пиримидина, обладающему противотуберкулезной активностью, и может найти применение в медицине.

Цель изобретения — поиск соединений, обладающих высокой противотуберкулезной активностью и меньшей токсичностью в ряду производных тиено[2,3-d]пиримидина.

Следующие примеры иллюстрируют синтез предлагаемого соединения, его противотуберкулезную активность и токсичность.

Пример. Получение целевого продукта — 4-хлор-5-нитро-6-метилтиено[2,3-d]пиримидина.

I. Получение исходного соединения — 5-нитро-6-метил-3,4-дигидро-тиено[2,3-d]пиримид-4-она.

К раствору 3,66 г (0,02 моль) 6-метил-3,4-дигидро-тиено[2,3-d]пиримид-4-она в 5 мл концентрированной серной кислоты прикапывают нитрующую смесь азотной и серной кислот в соотношении (12:10) так, чтобы температура не превышала 5°C. Затем реакционную смесь выдерживают 1 ч при комнатной температуре, затем выливают на лед, осадок отфильтровывают и кристаллизуют из диоксана, т.пл. 241–242°C.

Вычислено, %: С 50,6; Н 3,6; N 16,9; S 19,3.

$C_7H_6N_2OS$

Найдено, %: С 50,6; Н 3,6; N 16,9; S 19,3.

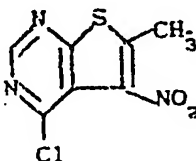
II. Получение 4-хлор-5-нитро-6-метилтиено[2,3-d]пиримидина.

Смесь 3,8 г (0,018 моль) 5-нитро-6-метил-3,4-дигидро-тиено[2,3-d]пиримид-4-она, 1,65 мл (0,02 моль) $POCl_3$, 1,39 мл (0,018 моль) диметилформамида в 100 мл сухого дихлорэтана (ДХЭ) кипятят при перемешивании 30 мин. Реакционный раствор промывают водой, ДХЭ упаривают в вакууме, остаток кристаллизуют из смеси гексана и хлористого метилена 1:1, т.пл. 84–85°C.

Получают 2 г (70%) 4-хлор-5-нитро-6-метилтиено[2,3-d]пиримидина в виде порошка кремового цвета, растворимого в спиртах, хлоруглеводородах, диоксане, кетонах.

Формула изобретения

4-Хлор-5-нитро-6-метилтиено [2,3-d] пиримидин формулы



Вычислено, %: С 36,6; Н 1,8; Cl 15,4; N 18,3; S 14,0.

$C_7H_4ClN_3O_2S$

Найдено, %: С 36,6; Н 1,8; Cl 15,6; S 14,1.

Спектр ЯМР ($CHCl_3$, вх.ст. ТМС) σ , м.д.: 8,93 (с, 2-Н); 2,75 (с, 6- CH_3).

Предлагаемое соединение обладает высокой противотуберкулезной активностью, которая изучается в опытах *in vitro*. Определяют минимальную подавляющую концентрацию (МПК) на среде Сотона в ряду серийных разведений. В качестве тест-культур используют микобактерии туберкулеза человеческого типа (*M.tuberculosis* H37R4) и условно патогенные микробактерии *N.avium* и *M.fortuitum*. Сроки культивирования при 37°C соответственно 14,7 и 6 суток. В качестве препарата сравнения используют известный противотуберкулезный антибиотик — стрептомицин, МПК которого против H37R4 составляет 1–2 мкг/мл. Установлено, что МПК предлагаемого соединения против H37R4 = 0,55 мкг/мл против *M=avium* 153 мкг/мл, против *M.fortuitum* 500 мкг/мл. Таким образом, такое соединение высоко активно *in vitro* против микобактерий туберкулеза и практически не влияет на рост условно патогенных микобактерий.

Острую токсичность определяют для белых беспородных мышей-самцов массой 18–20 г при однократном введении в желудок. Вещество вводят в виде суспензии в крахмальном клейстере до 0,5 мл на мыш. На каждую дозу берут по 5 животных. Устанавливают LD₁₀₀ и максимальную переносимую дозу (МПД). LD₅₀ вычисляют по методу Кербера. Установлено, что для предлагаемого соединения LD₁₀₀ = 1000 мг/кг; LD₅₀ = 675 мг/кг, МПД=250 мг/кг.

Переносимость соединения для мышей указанной категории определяют при ежедневном однократном введении в желудок на протяжении 5 дней. Определяют МПД, которая для предлагаемого соединения составляет 250 мг/кг.

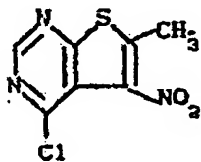
(56) Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1984, ч. 2, с. 230.

50

обладающий противотуберкулезной активностью.

THE CLAIMS

4-Chloro-5-nitro-6-methylthieno[2,3-d]pyrimidine of formula



having antituberculous activity.

English Translation of Claim(s)